

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063250 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/501, A61P 7/00, 11/00 // C07D 401/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019199
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 22 日 (22.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-433747
2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁

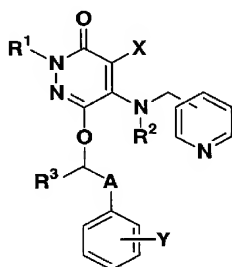
目 7 番地 1 Tokyo (JP). 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩間 武久 (IWAMA, Takehisa) [JP/JP]; 〒3490218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP). 水流添 暢智 (TSURUZOE, Nobutomo) [JP/JP]; 〒3490218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒1010042 東京都千代田区神田東松下町 3 8 番地 鳥本鋼業ビル Tokyo (JP).

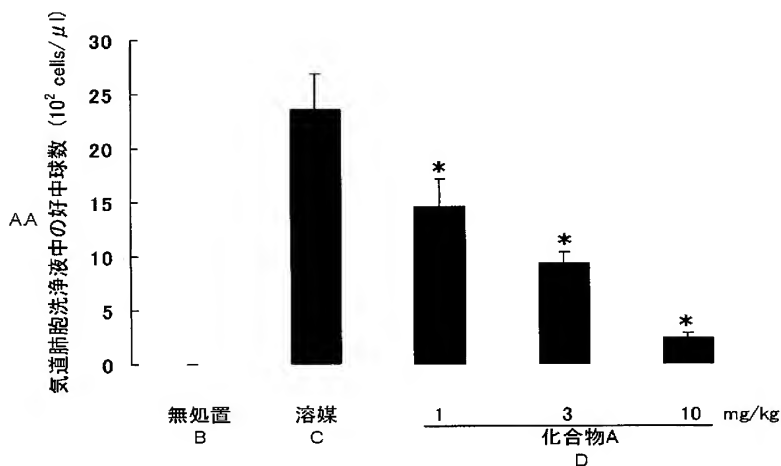
[続葉有]

(54) Title: NEUTROPHILIA INHIBITOR

(54) 発明の名称: 好中球増多抑制剤



(I)



AA... NUMBER OF NEUTROPHIL CELLS CONTAINED IN WASHINGS RESULTING FROM IRRIGATION OF RESPIRATORY TRACT/ALVEOLUS PULMONIS (10² cells/μl)

B... NO TREATMENT

C... SOLVENT

D... COMPOUND A

(57) Abstract: A neutrophilia inhibitor effective in treatments for the incidence or progress of acute infectious diseases, collagen disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, pulmonary emphysema, small airway diseases, gout, Cushing syndrome, myelofibrosis, tumorous neutrophilia, polycythemia vera, and pathological states observed in, e.g., steroid agent administration. The neutrophilia inhibitor contains a 3(2H)-pyridazinone compound represented by the formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. [In the formula, R¹, R², and R³ each independently represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl; X represents halogeno, cyano, or hydrogen; Y represents halogeno, trifluoromethyl, or hydrogen; and A represents optionally hydroxylated C₁₋₈ alkylene.]

[続葉有]

WO 2005/063250 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

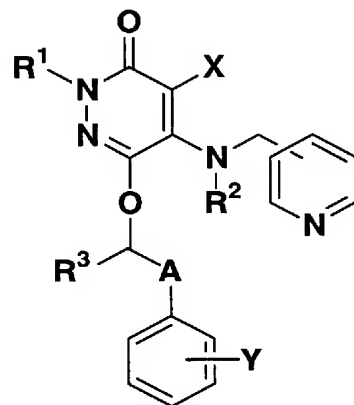
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

急性感染症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、肺気腫、抹消気道病変、痛風、Cushing症候群、骨髄繊維症、腫瘍性好中球増加症、真性赤血球増加症、ステロイド剤投与時などの病態の発症、進展の治療に有効な好中球増多抑制剤の提供。

式(I)で表される3(2H)-ピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を含む好中球増多抑制剤。[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または炭素数1〜6のアルキル基を、Xはハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、Yはハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1〜8のアルキレンを示す。]



(I)

明 細 書

好中球増多抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む好中球増多抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 好中球増多を特異的に減少させる安全性の高い薬剤は、現在医療上有用な薬剤が極めて乏しいいくつかの疾患の予防、又は治療薬として期待が持たれている。即ち、好中球増多症の適用が期待される疾患としては、好中球数が異常に増多する疾患群である。その具体例としては、急性感染症（細菌感染症、真菌感染症、スピロヘータ、寄生虫、リケチア、ウイルス）、膠原病（慢性関節リウマチ、Wegener肉芽腫症、Behcet病）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、肺気腫、抹消気道病変、痛風、Cushing症候群、骨髄繊維症、腫瘍性好中球増加症、真性赤血球増加症、ステロイド剤投与時などの病態の発症、進展に好中球が関与する疾患群が掲げられる。

[0003] ピリダジノン化合物又はその塩は、優れた血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用、抗SRS-A (Slow Reacting Substances of Anaphylaxis) 作用、トロンボキサンA2合成酵素阻害作用、脊柱管狭窄症治療作用、勃起不全治療作用、血管新生促進作用及び血管新生作用増強作用等を有することが知られており、抗血小板剤等として期待される薬物である（例えば、特許文献1〜6参照）。

[0004] しかしながら、上記ピリダジノン化合物が好中球増多症に対してどのような効果を持つかについては知られていない。一方、好中球増多に対する治療法は様々であり、薬物療法も確立した治療法の一つではあるが、更に優れた薬物療法が待ち望まれている。

[0005] 特許文献1: 特公平7-107055

特許文献2: 特開平7-252237

特許文献3: 特開平7-285869

特許文献4:WO99/11268

特許文献5:WO00/12091

特許文献6:WO00/33845

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は優れた好中球増多抑制剤を提供することにある。

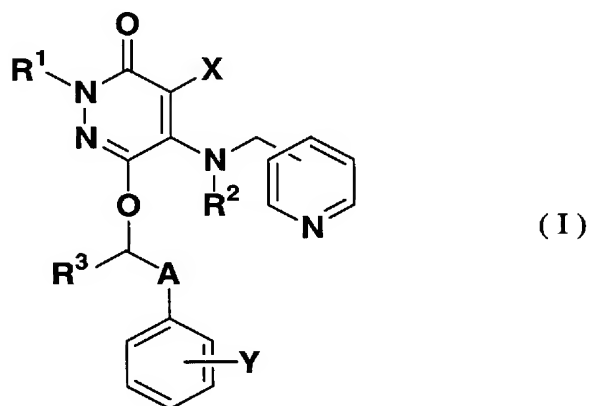
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、種々研究を重ねた結果、下記式(I)で表わされるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩が好中球増多に対して優れた抑制効果を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] すなわち、本発明は、以下の要旨を有することを特徴とする。

(1) 式(I)で表される3(2H)-ピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を含む好中球増多抑制剤。

[0009] [化1]



[式中、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を、Xはハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、Yはハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンを示す。]

(2) 式(I)において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数1〜4のアルキル基、Xはハロゲン原子、Yはハロゲン原子または水素原子、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1〜5のアルキレンである上記(1)に記載の好中球増多抑制剤。

(3) 式(I)で表される化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである上記(1)に記載の好中球増多抑制剤。

(4) 薬理学的に許容される塩が、有機酸塩又は無機酸塩である上記(1)に記載の好中球増多抑制剤。

(5) 慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤である上記(1)〜(4)のいずれか1項に記載の好中球増多抑制剤。

[0010] 本発明の好中球増多抑制剤は、式(I)において、好ましくは、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数1〜4のアルキル基、Xはハロゲン原子、Yはハロゲン原子または水素原子、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1〜5のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩であるのが好適である。

[0011] 本発明の式(I)で表されるピリダジノン化合物の好中球増多抑制剤において、特に好ましい例は、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである。

発明の効果

[0012] 本発明によりピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩を含む新規な好中球増多抑制剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、試験例1の結果を示す。化合物Aを、それぞれ、1mg/kg、3mg/kg及び10mg/kg経口投与したときの気道肺胞洗浄液中の好中球細胞数を表す。＊は、溶媒群を対照としてDunnett検定を行った結果、 $p < 0.05$ で有意差があったこ

とを示す。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下に、本発明の好中球増多抑制剤に係る上記式(I)で表されるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩について説明する。

[0015] 上記式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 における炭素数1〜6のアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0016] 好ましい R^1 および R^2 としては、それぞれ、水素原子が挙げられ、好ましい R^3 としては、水素原子および炭素数1〜4のアルキル基が挙げられる。

R^3 における炭素数1〜4のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル等が挙げられる。さらに好ましい R^3 としては、水素原子が挙げられる。

[0017] X、Yにおけるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。好ましいXとしては、ハロゲン原子が挙げられ、好ましいYとしては、ハロゲン原子および水素原子が挙げられる。

[0018] Aにおける水酸基で置換されていてもよい炭素数1〜8のアルキレンとは、直鎖状でも分岐鎖状でもよく、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、2, 2-ジメチルエチレン、2, 2-ジエチルエチレン、2, 2-ジ-*n*-プロピルエチレン、ヒドロキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、3-ヒドロキシプロピレン等が挙げられる。

好ましいAとして、水酸基で置換されていてもよい炭素数1〜5のアルキレンが挙げられる。

[0019] 式(I)において、メチレン基とピリジン環の結合位置は特に限定されないが、ピリジン環の窒素原子に対して3位であるのが好ましい。

また、Yはベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよいが、好ましくは4位である。

[0020] 特に、式(I)において、 R^1 および R^2 が水素原子、 R^3 が水素原子または炭素数1〜4のアルキル、Xがハロゲン原子、Yがハロゲン原子または水素原子、Aが水酸基で置

換されていてもよい炭素数1〜5のアルキレンであるピリダジノン化合物が好ましい。

[0021] 好ましい化合物として、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンおよびその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0022] 本発明において、ピリダジノン化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)等が挙げられる。これらの塩は、ピリダジノン化合物(I)から、既知の手段により製造することができる。

[0023] 本発明におけるピリダジノン化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩には、立体および光学異性体も包含される。これらのピリダジノン化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は既知の化合物であり、低毒性であることが知られている。当該化合物は、例えば、特公平7-107055号公報、米国特許5314883号公報、欧州特許482208号公開公報、特開平7-252237号公報、米国特許5750523号公報、欧州特許742211号公開公報に開示の方法等により製造することができる。

[0024] 本発明のピリダジノン化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩は、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ウサギ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、優れた好中球増多抑制効果を有する。

[0025] 本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、体重、症状の程度によって適宜選択すればよい。通常、ヒト成人に対しては0.001mg〜5g/日、好ましくは0.005〜1000mg/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

[0026] 本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与、又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。経口投与が好ましい。

[0027] 本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

例えば、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤は、賦形剤(例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット等)、結合剤(例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、崩壊剤(例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール等)、滑沢剤(例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカ等)、潤滑剤(例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等)等を使用して既知の手段により調製される。

[0028] また、経口投与用製剤の場合には、有機酸を添加することで、溶出性、吸収性を改善することができる。有機酸としては、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸等が挙げられる。

[0029] また、注射剤、エアゾール剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤、点眼剤、点鼻剤等は、活性成分の溶剤(例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等)、界面活性剤(例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン等)、懸濁剤(例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類等)、保存剤(例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等)等を使用して常套手段により調製される。坐剤は、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナツト油等を使用して既知の手段により調製される。

[0030] 経皮吸収型製剤である軟膏の場合には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

実施例

[0031] 以下、本発明を詳細に説明するため試験例および実施例を挙げるが、本発明はこ

れらによって何ら限定的に解釈されるものではない。

下記の試験例及び実施例では、常法に従って製造された化合物A(4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン塩酸塩)を使用した。また、他の試薬は市販品を用いた。

[0032] [試験例1]

ラット気道への好中球増多に対する化合物Aの効果

体重100〜200gのウイスター系雄性ラットを小動物吸入用透明プラスチック箱(W 30×H30×D30cm)に入れ、超音波ネブライザー(TUR-3200、日本光電社製)により、リポポリサッカライド溶液(LPS E.coli 0.3mg/mL生理食塩水溶解)の30mLを平均粒子2.0〜6.0 μ mにて霧化し、30分間吸入した。

[0033] 化合物Aは0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し、それぞれ、1mg/4mL/kg、3mg/4mL/kgおよび10mg/4mL/kgを、溶媒群では0.5%MC 2mL/kgをリポポリサッカライド吸入の30分前に経口投与した。無処置群は、0.5%MC 2mL/kgを生理食塩水吸入の30分前に経口投与した。一群6例で実施した。

[0034] リポポリサッカライド吸入の約5時間後に気管支肺胞洗浄液を採取した。即ち、ラットにウレタンを腹腔内注射後、気管を切開して装着した気管カニューレを介して生理食塩水5mLを用いて気道内に注入吸引を2回繰り返して洗浄した。この洗浄を2回行って気管支肺胞洗浄液10mLを採取した。採取した気管支肺胞洗浄液は直ちに4℃で1471m/s²、10分間遠心分離し、沈渣した細胞を0.5mLの0.2%生理食塩水に浮遊1分後1.6%生理食塩水を加えた。浮遊液の総白血球数を多項目自動血球計装置を用いて測定し、これを総白血球数とした。

[0035] さらに、総白血球数を 1×10^6 cells/mLに調製後、100 μ Lを集細胞遠心装置(サーモ・シャンドン社製)を用いて室温にて400rpm、4分間遠心処理し、塗抹標本を作製した。この標本をディフクイック(国際試薬(株))染色し、単球、好酸球および好中球を倒立顕微鏡(×400)下に約500個カウントした。各白血球数は総白血球数に対する割合から、次式により算出した。

[0036] 各白血球数 = 総白血球数 × 各白血球の割合 (各白血球のカウント数 / カウント総細胞数)

統計解析ソフトにはSAS前臨床パッケージV5を用いた。陰性対象群とリボポリサッカライド溶媒群間の有意差検定には一因子実験データの解析「2群の解析t検定」を用い、コントロール群と薬物処理群における群間の有意差検定には一因子実験データの解析「パラメトリックDunnett型多重比較検定」を用い、 $p < 0.05$ (両側)の場合に有意であると判断した。

[0037] [結果]

結果を図1に示す。エンドトキシンの吸入により、ウイスターラットの気道への好中球の集積が認められた。化合物Aは、それぞれ、1mg/kg、3mg/kgおよび10mg/kgの経口投与により、ラット気道好中球増加抑制作用を示した。

[0038] [試験例2]

モルモットのタバコ煙暴露による気道好中球増加性の呼吸機能悪化モデルに対する化合物Aの効果

[方法]

体重350～450gのハートレー系モルモットに紙巻きタバコの煙を、喫煙暴露装置と暴露用チャンバー (Flow-pasttype nose-only inhalation chamber, Muenster社製) を用いて、1日1時間、週5日、3週間にわたって暴露させた。化合物は、0.5%メチルセルロース (MC) に懸濁して10mg/2mL/kgを、溶媒群では、0.5%MC 2mL/kgをタバコ煙暴露の15～45分前に経口投与した。無処理群は、0.5%MC 2mL/kgを空気暴露の15～45分前に経口投与した。1群4～6列で評価を実施した。タバコ煙の暴露3週目終了の翌日に、気道抵抗測定及び好中球数測定を行った。気道抵抗はダブルチャンバープレシスモグラフィ法により、呼吸機能測定装置 (Puloms-1, M.I. P. S. 社製) を用いて覚醒下で測定した。好中球数測定は試験例1と同様な方法で測定した。化合物Aの効果は、以下の式により抑制率 (%) を算出し、評価した。

$$\text{抑制率} = ((\text{コントロール群の測定値} - \text{正常値の測定値}) - (\text{化合物A群の測定値} - \text{正常群の測定値})) \times 100 / (\text{コントロール群の測定値} - \text{正常値の測定値})$$

〔結果〕

化合物Aは、好中球の増加を73%阻害し、気道抵抗の増加を100%抑制した。

化合物Aが、モルモットにおけるタバコ煙暴露による好中球性炎症を伴う呼吸機能悪化に効果があるのは明らかである。

[0039] 実施例1(錠剤)

化合物A 10g、乳糖 20g、澱粉 5g、ステアリン酸マグネシウム 0.1g及びカルボキシメチルセルロースカルシウム 7gの合計 42.1gを常法により混合した後、1錠中に50mgの化合物Aを含有する糖衣錠とした。

[0040] 実施例2(錠剤)

主薬として化合物A10.0mg、有機酸としてクエン酸を5.0mg、賦形剤として乳糖を123.0mg、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを4.0mg、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを7.0mg、及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを1.0mg含有する錠剤を調製した。

[0041] 実施例3(カプセル剤)

化合物A 10g、乳糖 20g、微結晶セルロース、10g及びステアリン酸マグネシウム 1gの合計 41gを常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に50mgの化合物Aを含有するカプセル剤とした。

[0042] 実施例4(エアゾール懸濁液)

下記成分(A)を混合し、得られた混合液をバルブを備えた容器に仕込み、これに対して下記噴射剤(B)を20℃で約2.46〜2.81mg/cm²ゲージ圧までバルブノズルから圧入し、エアゾール懸濁液とした。

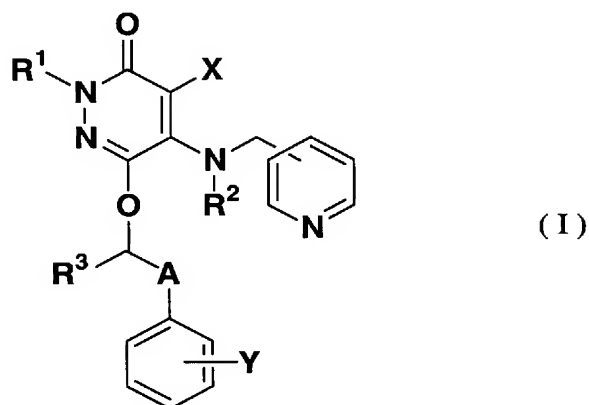
(A):化合物A 0.25質量%、ミリスチン酸イソプロピル0.10質量%、エタノール 26.40質量%

(B):1, 2-ジクロロテトラフルオロエタンと1-クロロペンタフルオロエタンの60-40質量%の混合物:73.25質量%

請求の範囲

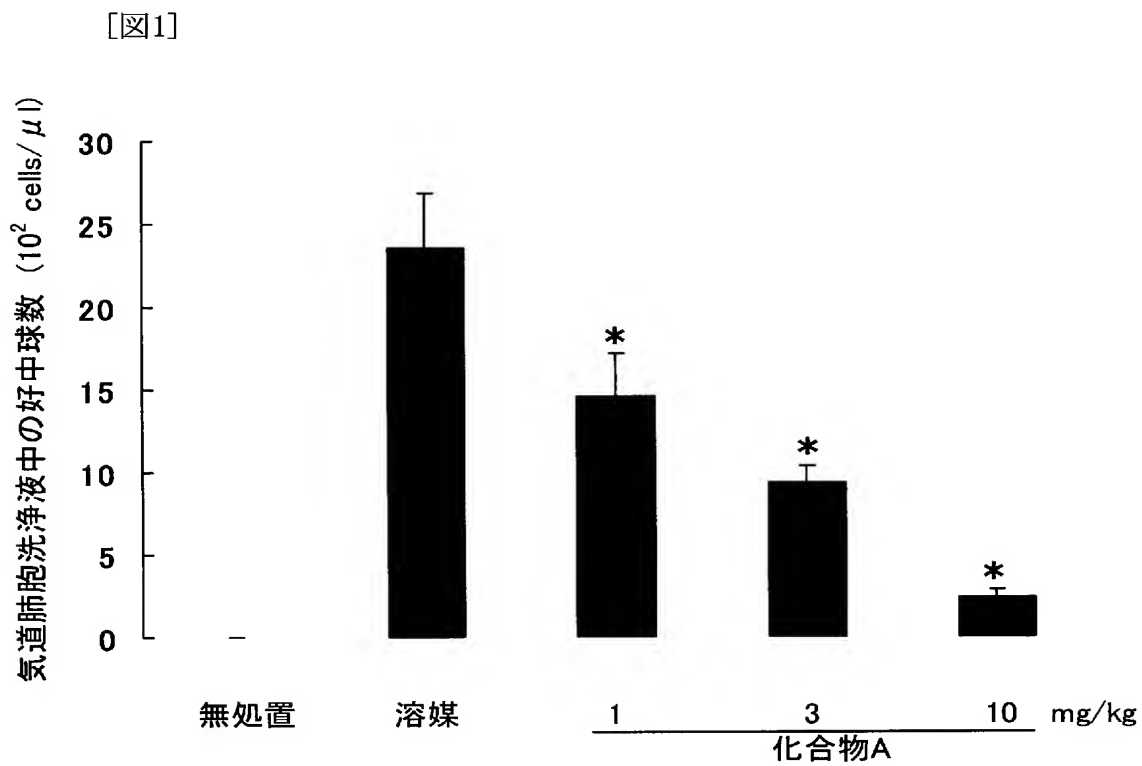
- [1] 式(I)で表される3(2H)-ピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を含む好中球増多抑制剤。

[化1]



- [式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を、Xはハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、Yはハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンを示す。]
- [2] 式(I)において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基、Xはハロゲン原子、Yはハロゲン原子または水素原子、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレンである請求項1に記載の好中球増多抑制剤。
- [3] 式(I)で表される化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求項1に記載の好中球増多抑制剤。
- [4] 薬理的に許容される塩が、有機酸塩又は無機酸塩である請求項1に記載の好中球増多抑制剤。
- [5] 慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤である請求項1～4のいずれか1項に記載

の好中球増多抑制剤。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/501, A61P7/00, 11/00//C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN),
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/33845 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 15 June, 2000 (15.06.00), Full text & AU 2000014131 A & NO 2001002616 A & CZ 2001002020 A3 & SK 2001000706 A3 & EP 1157694 A1 & KR 2001081067 A & CN 1329492 A & MX 2001005701 A1 & NZ 512754 A & ZA 2001005429 A	1-5
Y	ELWOOD, W. et al., Inhibition of allergen-induced lungeosinophila by type-III and combined type-III and IV-selective phosphodiesterase inhibitors in Brown-Norway rats. Inflamm.Res., 1995, pages 83 to 86, Full text	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 April, 2005 (01.04.05)Date of mailing of the international search report
19 April, 2005 (19.04.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019199

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Keisaku FUJIMOTO et al., "COPD Anteiki Oyobi Shoji Zoakuji no Kido Ensho", Koseisho Tokutei Shikkan Kokyu Fuzen Kenkyuhan Heisei 13 Nendo Kenkyu Hokokusho, 2002, pages 118 to 121, full text	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/501, A61P7/00, 11/00 // C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), C Aplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/33845 A1 (日産化学工業株式会社) 2000. 06. 15, 全文参照, & AU 2000014131 A & NO 2001002616 A & CZ 2001002020 A3 & SK 2001000706 A3 & EP 1157694 A1 & KR 2001081067 A & CN 1329492 A & MX 2001005701 A1 & NZ 512754 A & ZA 2001005429 A	1 - 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 04. 2005

国際調査報告の発送日

19. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	ELWOOD, W., <i>et al.</i> , Inhibition of allergen-induced lung eosinophhila by type-III and combined type-III and IV-selective phosphodiesterase inhibitors in Brown-Norway rats. Inflamm. Res., 1995, pp.83-86, 全文参照	1 - 5
Y	藤本 圭作ら, COPD安定期および症状増悪時の気道炎症, 厚生省特定疾患呼吸不全研究班平成13年度研究報告書, 2002, pp.118-121, 全文参照	1 - 5